

Synthetic Study of Pinnatoxin A

著者	坂本 聡
号	46
学位授与番号	2025
URL	http://hdl.handle.net/10097/39052

氏 名・(本 籍)	さか もと さとし 坂 本 聡
学 位 の 種 類	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	理 博 第 2 0 2 5 号
学位授与年月日	平 成 15 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科, 専 攻	東北大学大学院理学研究科 (博士課程) 化学専攻
学 位 論 文 題 目	Synthetic Study of Pinnatoxin A (ピンナトキシシン A の合成研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 平 間 正 博 教 授 山 本 嘉 則, 宮 仕 勉

論 文 目 次

- Chapter 1. Introduction
- Chapter 2. Synthesis of BCD-Ring Fragment
- Chapter 3. Synthesis of AEFG-Ring Fragment
- Chapter 4. Toward the Total Synthesis of Pinnatoxin A
- Chapter 5. Conclusion

論 文 内 容 要 旨

第 1 章 序論

近年, 海洋から新規な骨格や多種多様の官能基を有し, 特異な生物活性を示す天然有機化合物が数多く単離, 構造決定されている。また, 分析機器の発達に伴い, 極めて微量でも単離された天然物を同定することが可能となってきた。上村らは, 沖縄で採取されたイワカワハゴロモガイ *Pinna muricata* から海産毒アルカロイド, ピンナトキシシン類 (Pinnatoxins) を単離, 構造決定した。当初, 食中毒の原因物質として探索されていたが, Ca^{2+} チャネル活性化作用を示すことが報告されている。ピンナトキシシン類の構造上の特徴として, (1) 6,7-スピロ環状イミン (AG 環), (2) 6,5,6-ビススピロアセタール (BCD 環), (3) イミニウムイオンとカルボキシレートに由来する両性イオン性, (4) 27員環炭素骨格, 等が挙げられる。単離された当初, ピンナトキシシン類の絶対配置は不明であったが, 岸らによってピンナトキシシン A (**1**) の全合成が報告され, **Scheme 1** の **1** のように決定された。ピンナトキシシン類は急性毒性と細胞毒性について報告されているが, Ca^{2+} チャネル活性化作用に関連した研究例はなく, 生物活性に関して詳細は不明で

ある。ピンナトキシシン類は新規な構造を有し、かつ特異な生物活性を示すことから、有機合成化学的アプローチによるピンナトキシシン類の構造活性相関研究を考慮に入れ、**1** の収束的全合成を本研究の目的とした。**1** を左右両フラグメント **2**, **3** に分割し、それらを連結し、続いて27員環炭素骨格を構築するルートにより、収束的に全合成を達成する計画を立てた (Scheme 1)。

第2章 ピンナトキシシン A の BCD 環フラグメントの合成

当研究室の石渡は、分子内水素結合の寄与により、高立体選択的にビススピロアセタールが得られることを見出した。この結果を踏まえ、BCD 環フラグメント **2** の合成を開始した。アリルクロライド **4** と β -ケトエステル **5** をそれぞれ合成し、Et₄NF を用いたモノアルキル化を経てアリルアルコール **6** へと変換した。Sharpless の不斉酸化反応を用い、エポキシ化で12位を、ジヒドロキシル化で15位に不斉中心を導入し、ケトン **7** とした。**7** をメタノール中で、次いでトルエン中で酸処理したところ、天然型ビススピロアセタール **8** とその19位異性体がそれぞれ82%、2%得られ、**8** を高立体選択的に得ることに成功した。10位水酸基と24位水酸基の分子内水素結合の寄与により、**8** が優先して得られたものと考えている。両異性体は容易に分離でき、**8** から5工程でフラグメント **2** の合成を完了した (Scheme 2)。

第3章 ピンナトキシシン A の AEFG 環フラグメントの合成

3 の合成において、最重要課題は G 環の立体選択的構築である。G 環はシクロヘキセンであるので、Diels-Alder 反応によって構築する方法で、様々な条件が検討されてきた。しかしながら、一般的に不利なエキソ選択的 Diels-Alder 反応が要求されるため、今までこの方法による効率的な G 環の合成法は殆どなかった。そこで、全く異なる方法で G 環部の構築を検討したところ、当研究室の新田は、エポキシニトリルの分子内アルキル化が G 環を高立体選択的に構築できることを見出した。この知見とともに、フラグメント **3** の合成を開始した。

種々検討したところ、G 環構築においてD-グルコースの全不斉中心が利用できることが判明した。また、30位に相当する水酸基が、28, 31位のものとは区別して保護できることも分かり、D-グルコースベンジリデンアセタールから8工程でアルデヒド **9** へと変換した。**9** と光学活性なエステルから合成した **10** との Grignard 反応により、A 環のジメチルを有するセグメントと連結した。5位へのニトリルの導入を経て、メシレートジオール **11** を合成した。**11** を THF 中、0℃でKN(TMS)₂ と処理したところ、エポキシド **12** が生成した。**12** はシリカゲルクロマトグラフィーに不安定であったため、単離、生成することなく、次の分子内アルキル化を試みた。**12** を再度 KN(TMS)₂ と処理し、室温に昇温したところ、環化反応が進行し、G 環に相当するシクロヘキセン **13** を単一異性体として、2工程72%の収率で得ることに成功した。**13** の立体化学は誘導体のX線結晶構造解析により確認した。

13 からフラグメント **3** への誘導も種々検討したが、以下の合成経路によって、高収率、かつ効率的に合成することが可能となった。**13** から保護基の変換、1炭素増炭等を経た12工程でエキソオレフィン **14** とし、9-BBN を用いたジアステレオ選択的なヒドロボレーションにより、27位メチル基を導入してアルコール **15** を単一異性体として得た。このとき生じた27位メチル基の立体化学は、誘導体に変換後、報告されている **1** との¹H-NMR の比較から、望みのものであることを確認した。**15** からアリル基の導入を経て、フラグメント **3** の合成を完了した (Scheme 3)。

第4章 ピンナトキシシン A の全合成に向けて

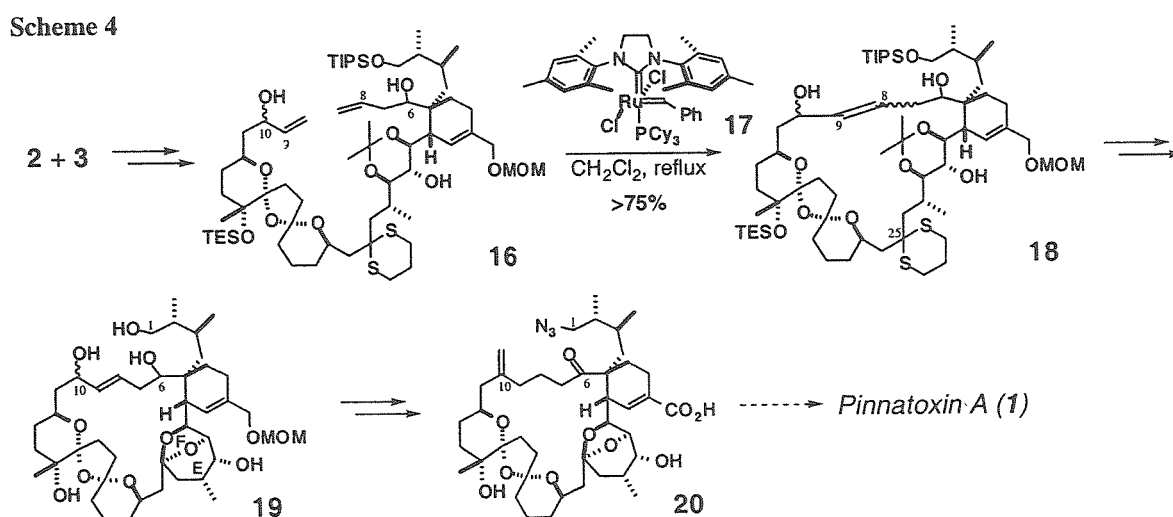
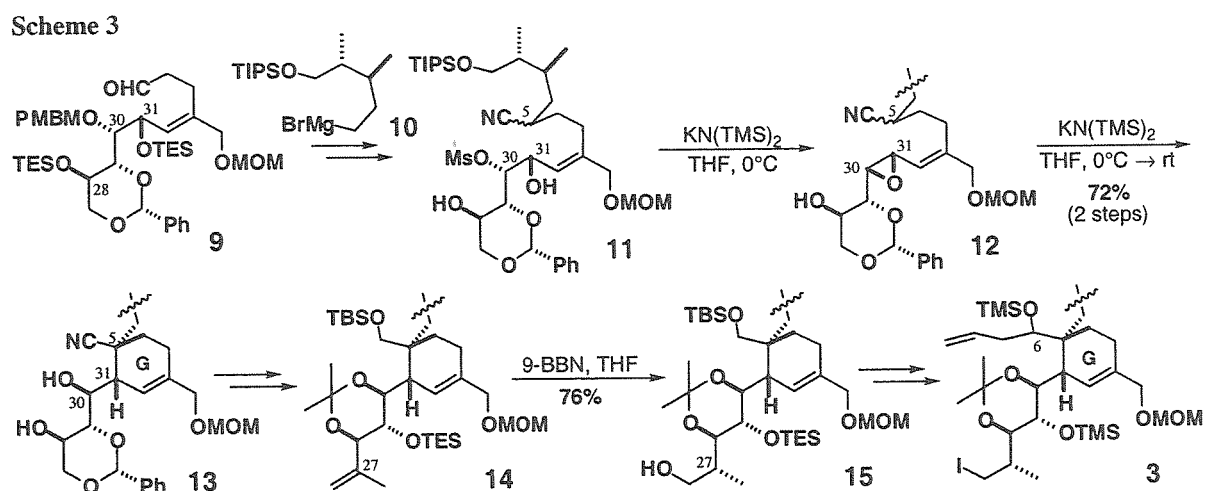
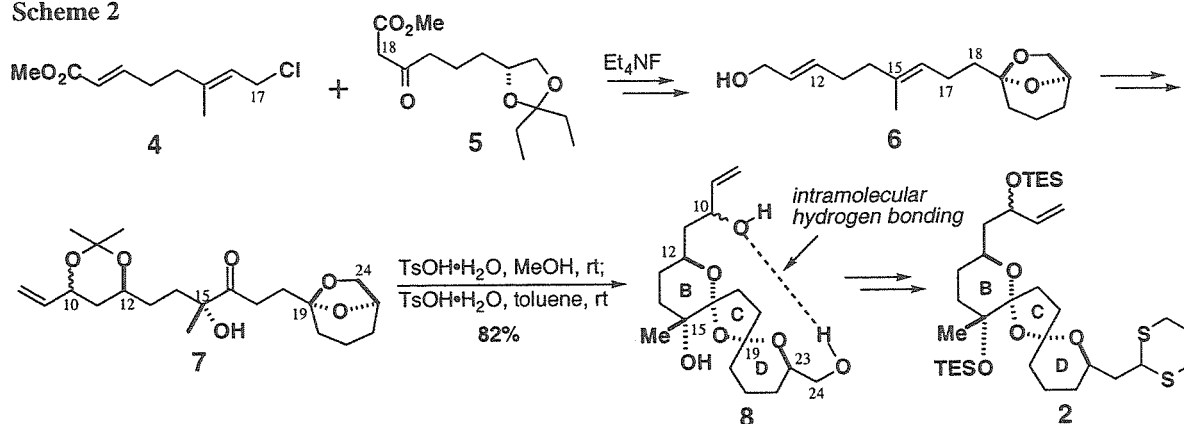
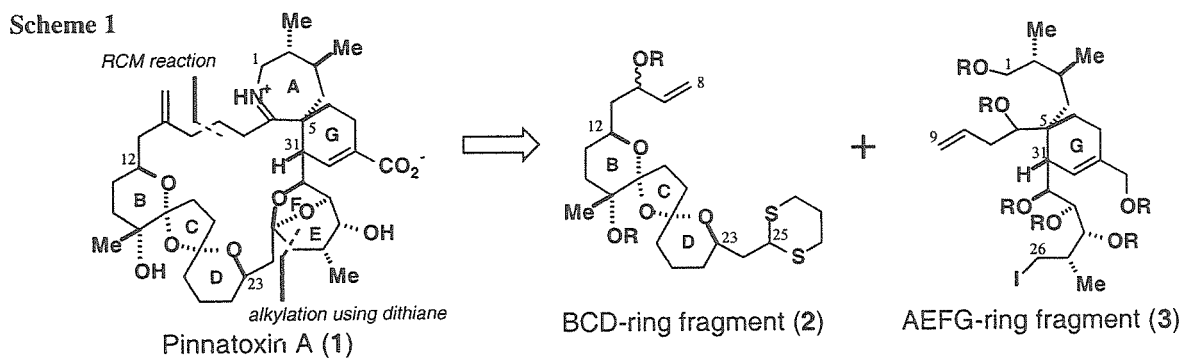
フラグメントの合成が完了したので、ピンナトキシシン A の全合成における残る課題は、27員環炭素骨格をどのようにして構築するか、にある。近年、ルテニウム触媒を用いた閉環オレフィンメタセシス

(RCM) 反応を用いた天然物合成が数多く報告されており、この手法を用いて27員環炭素骨格を構築しようと考えた。モデル化合物を用いた実験により、27員環炭素骨格が RCM 反応で構築可能であることが分かった。全合成までのルートの確立を検討した。フラグメント**2**と**3**とのジチアンを用いたアルキル化、シリル基の選択的除去でトリオール**16**とした。このようにビニル基周辺の立体障害を無くすことによって、ルテニウム触媒**17**を用いた**16**の RCM 反応は円滑に進行し、収率75%以上で27員環炭素骨格**18**を与えた。**18**の主生成物は trans 体であった。また、2量体の生成は認められなかった。**18**の25位ジチオアセタールの加水分解後、酸処理によって EF 環を形成して、テトラオール**19**とした。10位にエキソメチレンを、6位にケトンをも、そして1位にアジド基を導入し、MOM 基を除去後カルボン酸まで酸化して**20**を合成した。最終工程の A 環のイミン構築を、1位アジドと6位ケトンとの分子内 aza-Wittig 反応 (Staudinger 反応) により行い、ピンナトキシシン A (**1**) の全合成を達成する予定である (Scheme 4)。

第5章 結論

本研究において以下の結果を得た。

- 1) 分子内水素結合を利用して BCD 環のビススピロアセタールを高立体選択的に、かつ高収率で合成した。
- 2) エポキシニトリルを用いた分子内アルキル化によって G 環のシクロヘキセンを高立体選択的に得ることができた。
- 3) 効率的で立体選択的な AEFG 環フラグメントの合成を達成した。
- 4) 高活性なルテニウム触媒(第2世代 Grubbs 触媒)を用いた閉環オレフィンメタセシス(RCM)反応によって、ピンナトキシシン類の27員環炭素骨格を高収率で構築することに成功した。
- 5) ピンナトキシシン A の実用的な合成経路を確立した。



論文審査の結果の要旨

坂本 聡の論文は、ピンナトキシンAの全合成研究に関する五章から構成されている。海洋産のアルカロイドであるピンナトキシン類は、イワカワハゴロモガイに含まれる中毒原因物質で、カルシウムイオンチャンネルに作用する。その化学構造は独特のドーナッツ型環状構造を有する。すなわち、27員環炭素環状構造、ビススピロアセタール、4級不斉炭素を有するスピロ環状イミン等を持つことから、現代有機合成化学の合成標的として、化学構造と機能の相関を研究する対象としても極めて興味深い。著者は、ピンナトキシン類の収束的一般合成法の開発を目的として、ピンナトキシンAの全合成を検討し、イミンを除くすべての官能基と炭素を備えたピンナトキシンAの立体選択的合成を達成した。

第一章では、ピンナトキシン類の構造と化学的性質、生物活性、および構造活性相関研究を視野に入れた収束的全合成研究上の解決すべき問題について概説した。

第二章では、ピンナトキシン類に共通するBCD環ビススピロアセタール構造を立体選択的に合成する手法を開発した。

第三章では、関連研究者が採用しているDiels-Alder反応を用いず、4級不斉炭素を含むAEFG環フラグメントを完全に立体化学を制御して構築する独自の方法を確立した。

第四章では、BCD環ビススピロアセタールとAEFG環フラグメントを連結した後、2個のビニル基近傍の水酸基を保護せずにおけば27員環炭素環状構造を開環オレフィンメタセシス反応によって高収率で構築できることを見いだした。この27員環構築法は、ピンナトキシン類合成に有用な一般的合成法であると期待される。さらに、27員環化合物を環状イミン前駆体に変換することに成功し、全合成をほぼ完成した。

第五章では、著者の研究成果を総括した。

以上、本研究は、有機合成化学および天然物合成化学の分野に画期的な貢献をするもので、著者が自立して研究活動を行うに必要な高度の研究能力と学識を有することを示している。従って、坂本 聡提出の論文は、博士（理学）の学位論文として合格と認める。